



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 A61N 1/30</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/61218</p> <p>(43) 国際公開日 2000年10月19日(19.10.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02234</p> <p>(22) 国際出願日 2000年4月6日(06.04.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/104576 1999年4月12日(12.04.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.)[JP/JP] 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 安達博敏(ADACHI, Hirotooshi)[JP/JP] 片貝一哉(KATAGAI, Kazuya)[JP/JP] 肥後成人(HIGO, Naruhito)[JP/JP] 〒305-0856 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 田中 清, 外(TANAKA, Kiyoshi et al.) 〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿4丁目20番2号 恵比寿ガーデンテラス貳番館709 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: IONTOPHORESIS DEVICE AND CURRENT APPLICATION METHOD</p> <p>(54)発明の名称 イオントフォレーシスデバイス及び通電方法</p> <div data-bbox="305 1251 1360 1541"> </div> <p>33...POWER SUPPLY</p> <p>(57) Abstract</p> <p>An iontophoresis device and current application method capable of efficiently and continuously administer a prostaglandin to a skin or mucous membrane. The iontophoresis device comprises a first electrode structural body (31), a second electrode structural body (32), and a power supply (33) electrically connected to both electrode structural bodies (31, 32). At least one of the electrode structural bodies (31, 32) contains a prostaglandin and has stabilizing means for suppressing hydrolysis of the prostaglandin while being stored. The power supply (33) has constant-current supply means and, when both electrode structural bodies contain a prostaglandin, polarity inverting means. The prostaglandin is administered to a skin or mucous membrane by means of the output current.</p>		

(57)要約

プロスタグランジン類を皮膚又は粘膜を介して効率的かつ持続的に投与可能なイオントフォレーシスデバイス及び通電方法である。イオントフォレーシスデバイスは第1電極構造体(31)、第2電極構造体(32)、及び両電極構造体(31)、(32)間に電氣的に接続された電源装置(33)を備える。第1及び第2電極構造体(31)、(32)の少なくとも一方にはプロスタグランジン類が含有されており、かつ保存時のプロスタグランジン類の加水分解を抑制するための安定化手段が併せて含まれている。電源装置(33)は定電流供給手段を具備し、またプロスタグランジン類が両電極構造体に含有される場合はさらに極性反転手段を備え、その出力電流によりプロスタグランジン類を皮膚または粘膜に投与する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ベトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

イオントフォレーシスデバイス及び通電方法

5 技術分野

本発明は、経皮または経粘膜に適用し、電氣的駆動力を利用して疾患部周辺の血管にプロスタグランジン類を送達するイオントフォレーシスデバイス及び通電方法に関する。より詳細には、本発明はプロスタグランジンE 1、プロスタグランジンI 2またはそれらの誘導体を慢性動脈閉塞症（バジャー病、閉塞性動脈硬化症）、振動病、進行性全身性硬化症、全身性エリテマトーデスなどの患者に適用するための保存安定性に優れ、効率的かつ長時間投薬コントロール可能なイオントフォレーシスデバイス及び通電方法に関する。

15 背景技術

イオントフォレーシス（I o n t o p h o r e s i s）は外的刺激に電気を用いた経皮吸収促進システムで、その原理は主に通電により陽極および陰極間に生じた電界中を正にチャージした分子が陽極から出て陰極へ、負にチャージした分子が陰極から出て陽極へ移動する力に基づいて薬物分子の皮膚バリアー透過を促進するものである。〔ジャーナル・オブ・コントロールド・リリース（J o u r n a l o f C o n t r o l l e d R e l e a s e）18巻、1992年、213-220頁；アドバンスド・ドラッグ・デリバリー・レビュー（A d v a n c e d D r u g D e l i v e r y R e v i e w）9巻、1992年、119頁；ファルマシューティカル・リサーチ（P h a r m a c e u t i c a l R e s e a r c h）3巻、1986年、318-326頁参照〕。

一方、プロスタグランジン類は生体内の種々の細胞で生合成されるオ

一タコイドであり、成人病、血栓性疾患、炎症免疫アレルギー、消化性潰瘍など様々な疾病への臨床応用が行われている。その中で、プロスタグランジンE₁やプロスタグランジンI₂は強力な血管拡張作用や血小板凝集抑制作用などの薬理作用を有することから、パーリパー病や閉塞性動脈硬化症等の慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍や安静時の疼痛改善、振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善、末梢循環機能、神経機能、運動機能等の諸障害の回復、進行性全身性硬化症や全身性エリテマトーデスにおける皮膚潰瘍の改善を目的とした治療に用いられている。

上記天然のプロスタグランジンE₁やプロスタグランジンI₂は化学的安定性や肺での不活化などの問題から、主に注射剤として開発され、近年ではプロスタグランジンE₁をリピッドマイクロスフェア中に封入することで化学的及び生理学的に安定化した注射剤が開発された。一方、最近の研究の進歩によりプロスタグランジンE₁やプロスタグランジンI₂に化学的修飾を加えて化学的安定性や生物学的な安定性を改善し、さらに生理活性を増強した誘導体が見い出されるようになり、経口投与可能な医薬品も開発されている。

しかしその一方で、これらのプロスタグランジン類に関する研究が進むにつれて、それらが多様な生理活性や微量で強力な薬理効果を発揮することから、生理的にコントロールされていることが理解されるようになり、これらのプロスタグランジン類を限定された疾病で薬効を最大限に発揮させ副作用を最小限に抑えるためには厳密な投薬コントロールに対応できるシステムが要求されるようになってきた。例えば、経口プロスタグランジンE₁誘導体のリマプロストは血管拡張作用、血流増加作用、血小板凝集抑制作用及び赤血球変形能改善作用を有することにより、閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛、冷感、しびれ感等の虚血性諸症状を改善する効果が認められるが、過剰な投与は顔面紅潮、心悸亢進、四

肢のチアノーゼ及び出血などの副作用の原因となる。ところが、一般にこのようなプロスタグランジン類は胃腸管内で消化液によって分解されたり、消化管壁の分解酵素によって加水分解を受け、初回通過効果により主に肺で不活化されることが知られている。さらに、これらのプロスタ
5 グランジン類の生体内半減期は短く、経口投与では十分に薬効をコントロールできていない。すなわち、経口投与では注射と比べてコンプライアンスは改善される反面、点滴等による注射剤と比べて血中濃度のコントロールが困難となる。また、前記プロスタグランジン類、特にプロスタグランジンE₁、プロスタグランジンI₂またはそれらの誘導体の
10 ような持続的投与により治療効果が増強されるような場合はなおさらである。さらに、皮膚潰瘍など局所、特に四肢に疾患部位を伴う患者においては注射剤や経口剤のような血液を介した治療法では、特に疾患部への薬物送達が行われず十分な治療効果が得られないことがある。

製薬分野においてこのようなプロスタグランジン類の適用剤型として
15 は、これまで全身的な効果を期待した注射剤、経口剤及び坐剤の他に、局所効果を期待した軟膏剤、クリーム剤、ローション剤及び貼付剤等の経皮及び経粘膜投与が検討されてきた。その中で、皮膚潰瘍部位への適用を目的とした経皮吸収製剤が特開平7-277985号公報等の開示されている。また、プロスタグランジン類は経皮吸収性が低く、それを
20 改善するための種々の経皮吸収促進法が検討されており、例えば特開平3-83925号公報には経皮吸収促進剤の使用が開示されている。しかし、これら既存の剤型においては、皮膚表面の潰瘍部位への直接的な投与を目的とした局所投与製剤が主であった。さらに、長時間の吸収が得られる製剤は検討されていない。

25 一方で、厳密な投薬コントロールが必要な薬剤に対する投与方法として、注射剤に代わる新しい薬物送達システム（ドラッグデリバリーシステム）であるイオントフォレーシスが精力的に研究されている。そして、

注射剤と同程度の吸収が可能であり、さらに薬物を患者自身が自己投与できるイオントフォレーシス用製剤が開発されれば在宅治療への道が開けることになる。また、イオントフォレーシスにおける通電時間の精密な制御により、任意の薬物吸収パターンを作り出すことが可能であり、
5 特に投薬コントロールが必要な薬剤においては、より効果的な薬物治療が実現できると考えられる。

このようなイオントフォレーシスを用いたプロスタグランジン類の投与について、例えば特開平 9-235230 号公報には、プロスタグランジン E₁ とシクロデキストリン類を併用することにより薬物の安定性が改善され、かつ経皮吸収速度も向上することが開示されている。また、
10 国際公開番号 WO 98/29157 号公報及び国際公開番号 WO 98/29158 号公報には、インポテンツ治療としてプロスタグランジンのイオントフォレーシスによる局所投与が開示されている。

しかしながら前記軟膏剤、クリーム剤等の従来の技術は、主に皮膚表面の疾患の治療を主な目的とした局所投与製剤に関するものであり、持続的な効果を期待したものではなく、潰瘍を伴わない疾患に対しては効果が得られないという欠点があった。また、特開平 9-235230 号、
15 国際公開番号 WO 98/29157 号及び国際公開番号 WO 98/29158 号の各公報に開示されているプロスタグランジン類に関するイオントフォレーシスは、長時間投薬を前提としたものではなく、また厳密な吸収コントロールをすることができず、薬物投与を効率的に行うには不十分であるという問題があった。

発明の開示

25 従って本発明の目的は、プロスタグランジン類を皮膚又は粘膜を介して効率的かつ持続的に投与可能なイオントフォレーシスデバイス及び通電方法を提供することにある。

本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、イオントフォレーシスデバイス中に安定化手段を組み込むことでプロスタグランジン類の保存安定性を改善し、かつ定電流供給手段を用いることで微量のプロスタグランジン類でも皮膚又は粘膜を介して効率的かつ持続的に投与可能であること、さらに定電流供給手段と極性反転手段を組み
5 合わせることで通電性が長時間にわたって維持され薬物を高い生物学的利用効率で再現性よく投与可能であることを見出し、本発明に至ったものである。

本発明に係るイオントフォレーシスデバイスは、プロスタグランジン
10 類を皮膚または粘膜から投与するものであって、

(a) プロスタグランジン類を含有する第1電極構造体；

(b) 第2電極構造体；

(c) 第1電極構造体及び第2電極構造体間に電氣的に接続され、かつ定電流供給手段を設けた電源装置；

15 を備え、前記第1電極構造体が保存時のプロスタグランジン類の加水分解を抑制するための安定化手段を含むものである。

ここで第2電極構造体にもプロスタグランジン類を含有させることができ、この場合は電源装置に定電流供給手段に加えて極性反転手段が設けられる。

20 また上記安定化手段としては、例えばプロスタグランジン類を乾燥状態で保持する薬物保持体を用いることができる。さらに上記安定化手段に、プロスタグランジン類を化学的に安定化する安定化剤または溶解促進剤を添加してもよい。プロスタグランジン類としては、例えばプロスタグランジンE1、プロスタグランジンI2またはそれらの誘導体が挙げ
25 られる。このプロスタグランジン類には、薬剤輸送を促進するための界面活性剤類および水溶性シクロデキストリン類の少なくとも1つを添加することができる。

さらにイオントフォレーシス通電方法としては、上記第 1 電極構造体及び第 2 電極構造体を四肢に貼付して通電する。そして、プロスタグランジン類を含有するのが第 1 電極構造体及び第 2 電極構造体のうちの一方である場合には、上記電源装置は直流、パルス直流またはパルス脱分極直流を、総通電時間が 1 時間から 24 時間の範囲で持続的通電を行う。これに対して、プロスタグランジン類を含有するのが第 1 電極構造体及び第 2 電極構造体の両方である場合には、上記電源装置は直流、パルス直流またはパルス脱分極直流を、総通電時間が 1 時間から 48 時間の範囲でかつ極性反転時間が 4 時間未満の持続的通電を行う。この持続的通電は、3～7 日／週の範囲で行うのが好ましい。

このように構成することにより、プロスタグランジン類を皮膚又は粘膜を介して効率的かつ持続的に投与可能なイオントフォレーシスデバイス及び通電方法を得ることができる。

15 図面の簡単な説明

図 1 は、本発明に係るマトリックス型電極構造体の一例を示す断面図である。

図 2 は、本発明に係る積層型電極構造体の一例を示す断面図である。

図 3 は、本発明に係るイオントフォレーシスデバイスの一例を示す概念図である。

図 4 は、極性非反転時におけるプロスタグランジン E 1 のヘアレスマウスインビトロ皮膚透過状況を示す図である。

図 5 は、極性反転時におけるプロスタグランジン E 1 のヘアレスマウスインビトロ皮膚透過状況を示す図である。

25

発明を実施するための最良の形態

以下、必要に応じて図面を参照しつつ本発明を詳細に説明する。

本発明に係るイオントフォレーシスデバイスは、デバイス中に安定化手段を組み込むことにより、プロスタグランジン類を化学的に安定化させ保存安定性及び電氣的安定性を改善するものである。また、デバイス中に薬剤輸送を促進するための界面活性剤類または水溶性シクロデキストリン類の添加及び定電流手段を用いることで、微量の薬剤添加量でも効率的かつ持続的吸収が得られる。さらに、定電流手段と極性反転手段を組み合わせることで通電性が長時間にわたって維持され、皮膚潰瘍などの局所治療において薬物が高い生物学的利用効率で再現性よく経皮的に投与できる。このようなデバイスを構成するパッチを補強する方法、すなわち、バッキングの組成、構造等は特に限定されるものではない。

本発明に使用されるプロスタグランジン類は、特に限定はされないが、血管拡張作用や血小板凝集抑制作用などの薬理作用を有し、バジャー病や閉塞性動脈硬化症等の慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍や安静時の疼痛改善、振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善、末梢循環機能、神経機能、運動機能等の諸障害の回復、進行性全身性硬化症や全身性エリテマトーデスにおける皮膚潰瘍の改善を目的とした治療へ用いられるものである。例えば、プロスタグランジンE₁（アルプロスタジル）、リマプロスト、硫酸クロピドグレル、ベラプロスト、シプロステン、アイロプロスト、アタプロスト、クリンプロスト、イコサペント酸エチルなどがあり、より好ましくは化学的に安定化されたプロスタグランジンE₁、プロスタグランジンI₂またはそれらの誘導体、すなわちアルプロスタジルアルファデクス、リマプロスト、硫酸クロピドグレル、ベラプロスト、シプロステン、アイロプロスト、アタプロスト、クリンプロストが用いられる。

本発明において使用される電極構造体は、特に構造自体に限定されないが、有効成分を保持するための手段を備え、該手段は保存時の有効成分の加水分解を抑制するための安定化手段をさらに備える。そのような

電極構造体としては、導電性ゲルに有効成分を分散したマトリックス型電極構造体や皮膚接触面に高濃度の有効成分を適用できる積層型電極構造体等が挙げられる。

例えば、マトリックス型電極構造体は、活性電極からなる電極、及び
5 プロスタグランジン類とこのプロスタグランジン類を化学的に安定化するための安定化剤とを親水性導電ゲルに分散した有効成分保持手段を備えて構成される。また、積層型電極構造体は、例えば、活性電極からなる電極層、親水性導電ゲル層、及び前記親水性導電ゲル層とは分離されたプロスタグランジン類を含有する有効成分保持手段を積層して構成され
10 る。積層型電極構造体では、乾燥状態で分離されているプロスタグランジン類を含有する保持手段を使用時に親水性導電ゲル層と接触することで活性化する。特に、使用前にプロスタグランジン類を含有する保持手段を乾燥状態で分離保存できる積層型電極構造体は、保存時の安定性を長期間維持できる点で多くのプロスタグランジン類に適用可能なデバイスである。さらに積層型電極構造体において、有効成分を分離保存できる分離保持手段中に安定化剤または溶解促進剤を添加することで、より一層長期間の保存が可能となる。特に、有効成分の安定性が優れる積層型電極構造体は本発明においてより好ましい形態である。

ここで電極構造体中の安定化手段は、プロスタグランジン類の保存時の安定性やイオントフォーシス通電時の安定性を向上するために設け
20 られる。そのような安定化手段としては、天然のプロスタグランジンE₁やプロスタグランジンI₂などのプロスタグランジン類に化学的修飾を施す方法または電極構造体中に安定化手段を組み込むことで安定化させる方法などが挙げられる。ここで電極構造体中に組み込んだ安定化手段とは、例えばプロスタグランジン類の加水分解を抑制するために乾燥
25 状態での分離保存が可能な薬物保持体をいい、また、この薬物保持体に安定化剤または溶解保持剤を添加することで薬剤安定性や薬剤吸収性を

より優れたものとすることができる。特に、薬物保持体を備えた構造体では、使用時に薬物保持体中の薬剤を溶解することになるため、その溶解性及び溶解速度を向上する必要がある。このようなプロスタグランジン類の加水分解を抑制するための安定化剤または溶解促進剤としては、
5 特に限定はされないが、糖類（例えば、グルコース、マルトース、フルクトース、ガラクトース、マンニトール、ソルビトール、マンノース、グルコサミン、ラクトース、スクロース、トレハロース、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン等の天然シクロデキストリンまたはヒドロキシプロピル基、グリコリル基、マル
10 ルトシル基、硫酸基、リン酸基、カルボキシル基、カルボキシメチル基、カルボキシメチルエチル基、アミノ基等の置換基を結合した水溶性シクロデキストリン誘導体等）、有機酸類（例えば、クエン酸、乳酸、酒石酸、コハク酸またはそれらの塩類等）、界面活性剤類（例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ポリオキシエチレンソルビタンモノオ
15 レート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル等）、さらに pH 調整剤、吸水性高分子、乾燥剤（シリカゲル、ゼ
20 オライト等）などが挙げられる。さらに、これらの方法を組み合わせて使用することがより効果的である。

電極を構成する導電性材料としては、特に限定はされないが、通電による有効成分の安定性において優れる活性電極が好ましい。活性電極とは、通常イオントフォーシスにおいて用いられる組成物に対して、通
25 電時に陽極での酸素ガス等の発生または陰極での水素ガス等の発生、及びそれらに伴う pH 変化を起こさず、水の電気分解より低い電圧で酸化還元反応がおこる電極である。そのようなものには、例えば、陽極では

銀、アルミニウム、亜鉛、銅または鉄等が、陰極では銀及び塩化銀またはそれらを含む混合物等が挙げられる。中でも、銀または銀・塩化銀は抵抗値等の電気特性もよく、ペースト材を用いて製造すれば安価で製造性も高い。さらに、活性電極材の使用量を減らし製造コストを低減するために、安価なカーボンペーストとこれら活性電極ペースト材とを混合使用したり、カーボン上の必要部分にのみ活性電極ペースト材を積層することもできる。これらの電極においては、溶液のpH変化が無く皮膚刺激などに対する安全性も高い。

さらに、電極を構成する親水性導電ゲルとしては、ゲル、溶液型等は特に限定されるものではないが、生産性の点においてゲルを用いた方が望ましい。このような親水性導電ゲルとしては、例えば、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、メトキシエチレンマレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体、イソブチレンマレイン酸共重合体、N-ビニルアセトアミド、
15 アクリル酸ナトリウム共重合体、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド等の合成高分子類、寒天、デンプン、マンナン、キサンタンガム、ローカストビーンガム、カラギーナン、ジェランガム、タマリンドガム、カードラン、ペクチン、ファーセララン、グアーガム、アルギン酸、アルギン酸
20 ナトリウム、タラガム、カラヤガム、アラビアゴム、セルロース及びその誘導体類等のポリサッカライド類、ゼラチン等が挙げられ、これらは単独または2種類以上の組み合わせで用いられる。

また、使用される親水性導電ゲルには導電性、pH調節、緩衝性及び皮膚保護効果を付与するために電解質を適宜添加してもよく、そのような電解質として、例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム、クエン酸カルシウム、酢酸、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、リン酸、リン酸水素二ナ
25 トリウム、リン酸二水素ナトリウム、ポリリン酸、塩化カリウム、塩化

ナトリウム、塩化カルシウム、塩酸グルコサミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタモール、メグルミン、乳酸、乳酸ナトリウム、塩酸トリエタノールアミン、塩酸、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、酢酸基またはスルホン基を官能基として付加した陽イオン交換樹脂及び4級アンモニウム基を官能基として付加した陰イオン交換樹脂またはその塩類、1～3級アミン類またはそれらを含む高分子・樹脂等、コレスチラミン、アスパラギン酸及びグルタミン酸の酸性アミノ酸、アルギニン、リシン、ヒスチジン等の塩基性アミノ酸、または塩酸アルギニン、L-グルタミン、L-グルタミン酸ナトリウム等のその他のアミノ酸類、ポリアミン類などが挙げられる。また、必要に応じて安定化剤、増粘剤、湿潤剤、界面活性剤、可溶化剤、溶解補助剤、保湿剤、吸収促進剤等を添加してもよい。

本発明に使用されるマトリックス型電極構造体における有効成分の保持手段は、上記親水性導電ゲル、又は薬物が透過可能な種々の多孔質又は毛細管構造（以下、単に、多孔質体という場合がある。）を有する部材などに薬物を分散（例えば、溶解や懸濁など）して保持する。これら親水性導電ゲルと多孔質体は組合せて使用してもよい。また、化学的に不安定な有効成分を含有する場合、保持手段を乾燥状態として、使用時に種々の溶解液によって活性化してもよい。このような多孔質体としては、有機多孔質体（例えば、セルロースなどの天然繊維、セルロースアセテート、ニトロセルロース、レーヨンなどの半合成繊維、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ナイロン、ポリエステル及びそれらを化学修飾した合成繊維などで形成された繊維集合体、紙などのシート、織布や不織布などの布、多孔質ポリプロピレン、多孔質ポリスチレン、多孔質ポリメタクリル酸メチル、多孔質ポリエステル、多孔質ナイロン、多孔質ポリスルホン、多孔質フッ素樹脂、多孔質ポ

リビニルアルコール、多孔質ポリウレタン等の多孔質合成樹脂等)などが用いられるが、材質等は上記親水性ゲル又は溶解液が含浸可能であれば、特にその種類や組み合わせに制限はない。

本発明に使用されるマトリックス型電極構造体は、皮膚に対して適用
5 可能な種々のアプリーケーターを用いて、イオントフォレーシスにより薬物を経皮的に投与するうえで最も汎用性あるものの一つであり有用である。図1は前記形態を備えたマトリックス型電極構造体の一例を示す断面図である。

図1においてアプリーケーターの基本部分は、円筒状くぼみを有するバ
10 ッキング1(ポリプロピレン製、内径30mm)、その底部に合せて円形に打ち抜かれたプリント型銀電極2(直径25mm;厚さ0.04mm)、直径30mmの孔を有する粘着性シート5(NITTO TAPE、日東電工社製)、薬物を分散させた親水性導電ゲル層4(カンテンUP-16、伊那食品社製)、及び保存時の水分揮散等を防止するためのライナー6から構成される。また電極2には、電源装置と接続可能な
15 ように、バックキング1の中心部に開けた小孔を通して接続端子3が取り付けられる。使用時には、ライナー6を剥離し、親水性導電ゲル層4が皮膚に接触するようにして用いる。

上記マトリックス型電極構造体の面積は、薬物の保持量、投与部位及び
20 び治療面積などに応じて適当に選択でき、例えば、約0.5~100cm²、好ましくは約1~50cm²である。薬物の保持量は、薬物の種類、薬物保持体の種類、投与部位などに応じた有効量であればよく、例えば薬物保持体1gあたり約0.001~500mg、好ましくは約0.01~100mgとされる。

25 積層型電極構造体における有効成分の保持手段とは、薬物を保持でき、薬物が透過可能な種々の多孔質または毛細管構造を有する部材(以下、単に、多孔質体という場合がある)を用いてもよく、またはそれらの組

み合わせであってもよい。このような多孔質体としては、有機多孔質体（例えば、セルロースなどの天然繊維、セルロースアセテートやニトロセルロースなどの半合成繊維、ポリエチレン、ポリプロピレン、ナイロン、ポリエステル及びそれらを化学修飾した合成繊維などで形成された繊維集合体、紙などのシート、織布や不織布などの布、多孔質ポリプロピレン、多孔質ポリスチレン、多孔質ポリメタクリル酸メチル、多孔質ナイロン、多孔質ポリスルホン、多孔質フッ素樹脂等の多孔質合成樹脂等）などが用いられる。このような多孔質は硬質性であってもよいが、柔軟性や可塑性を有する場合が多い。積層型デバイスはプロスタグランジン類のように微量で強力な薬理効果を発現する薬物において、高い生物学的利用率を示し、より有効に薬物を利用することが可能である。

薬物層としての有効成分保持手段の形状は、特に制限されないがシート状とすることができる。シートの厚みは、薬物の保持量などに応じて適当に選択でき、例えば、約1～約500 μm 、好ましくは約10～約200 μm である。薬物層の面積は、薬物の保持量、投与部位及び治療面積などに応じて適当に選択でき、例えば、約0.5～100 cm^2 、好ましくは約1～50 cm^2 である。

本発明に使用される積層型電極構造体は、皮膚に対して適用可能な種々のアプリーケーターを用いて、イオントフォーシスにより薬物を経皮的に投与するうえで最も汎用性あるものの一つであり有用である。図2は前記形態を備えた積層型電極構造体の一例を示す断面図である。

図2においてアプリーケーターの基本部分は円筒状くぼみを有するバックリング1（ポリプロピレン製、内径30mm）、その底部に合せて円形に打ち抜かれたプリント型銀電極2（直径25mm；厚さ0.04mm）、親水性導電ゲル層8（カンテンUP-16、伊那食品社製）、直径30mmの孔を有する粘着性シート5（NITTO TAPE、日東電工社製）、それに貼付された薬物層7（直径35mm、厚さ、0.125mm）

m ; C M F 膜 ; アドバンテック社製) 、 及び保存時の水分揮散等を防止するためのライナー 6 から構成される。また電極 2 には、電源装置と接続可能なように、バックリング 1 の中心部に開けた小孔を通して接続端子 3 が取り付けられる。使用時には、ライナー 6 を剥離し、薬物層 7 が皮膚に接触するようにして用いる。また薬物層 7 を、使用前は粘着性シート 5 から分離しておき、使用時にそれに張り合わせるようにすることもできる。

薬物の保持量は、薬物の種類、導電性ゲルまたは多孔体などの薬物層の種類、投与部位などに応じた有効量であればよく、例えば薬物保持体 1 c m ² あたり約 0 . 0 0 1 ~ 2 0 0 m g 、 好ましくは約 0 . 0 1 ~ 1 0 m g とされる。

本発明の薬剤輸送を促進するための物質には、界面活性剤類または水溶性シクロデキストリン類などの水溶性物質がある。このような水溶性物質は、親水性導電ゲルまたは分離保持手段などに添加される。また、これらの物質は薬物の溶解性を向上する機能を備える。そのような水溶性物質には、界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0 、 ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル等）、糖類（グルコース、マルトース、フルクトース、ガラクトース、マンニトール、ソルビトール、マンノース、グルコサミン、ラクトース、スクロース、トレハロース等）、水溶性シクロデキストリン類（ α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン等の天然シクロデキストリンまたはヒドロキシプロピル基、グリコリル基、マルトシル基、硫酸基、リン酸基、カルボキシル基、カルボキシメチル基、カルボキシメチ

ルエチル基、アミノ基等の置換基を結合した水溶性シクロデキストリン誘導体、シクロデキストリンポリマー類)、水溶性高分子(デンプン、デキストラン、硫酸デキストラン、イヌリン、ポリビニルピロリドン等)、湿潤化剤(グリセリン、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、
5 プロピレングリコール、ブチレングリコール、尿素、エチル尿素、尿素誘導体、メチルピロリドン、ピロリドン誘導体等)などがある。特に、好ましくは界面活性剤類または水溶性シクロデキストリン類などの水溶性物質である。

本発明に係るイオントフォレーシスデバイスによる経皮又は経粘膜薬物投与システムは、図3に示すとおり、上述のような電極構造体(第1電極構造体)31とカウンター電極構造体(第2電極構造体)32及び定電流供給手段を設けた電源装置33から構成される。ここで、電源装置33から出力される電流は薬物の吸収に関連する透過電流を意味し、
10 直流、パルス直流またはパルス脱分極直流が用いられる。電源としては、連続直流電圧またはパルス直流電圧を印加し得るものがよいが、より好ましくはパルス直流電圧を印加し得るものがよく、特に好ましくは方形型パルス直流電圧を印加し得るものがよい。パルス直流電圧の周波数は、好ましくは0.1から200kHz、より好ましくは1から100kHz、特に好ましくは5から80kHzの範囲より適宜選択される。パルス
15 直流電圧のオン/オフ(on/off)の比は、1/100から20/1、好ましくは1/50から15/1、より好ましくは1/30から10/1の範囲より適宜選択される。通電時間は連続通電で48時間以下、さらに1~24時間が好ましい。間欠通電では通電時間の総計で48時間以下、さらに1~24時間が好ましい。

25 前記デバイスにおいて、第2電極構造体32にも薬物を含有させ、第2電極構造体32を第1電極構造体31と同一構成としたデバイス形態とすることができる。この場合、活性電極が銀、銀塩化銀またはそれら

を含む混合物から構成され、定電流供給手段を設けた電源装置 3 3 に極性反転手段を備えることで、さらに長時間の吸収コントロールが可能となる。また、この極性反転手段で正負の極性を反転することにより、必要な銀、塩化銀を極性反転時間（通電極性を反転する間隔）に応じて節約でき、電極材料にペースト材を使用すればさらに安価に製造できる点でより有効である。正負極性反転時間は薬物の吸収性に影響を示さない範囲であれば特に限定はされないが、1 分～24 時間、より好ましくは 1 分～6 時間、さらに好ましくは 1 分～2 時間であって、総通電時間が 1～72 時間、より好ましくは 1 時間～48 時間、さらに好ましくは 1 時間～24 時間である。間欠通電では通電時間の総計で 1～72 時間、より好ましくは 1 時間～48 時間、さらに 1 時間～24 時間が好ましい。通常は極性反転時間を通電中に同じ間隔に設定するが、適宜反転時間を変化することもできる。極性反転手段を備えることで長時間の通電が可能となることに加えて、第 1 電極構造体 3 1 及び第 2 電極構造体 3 2 の両方に有効成分を含有することから治療面積を増加することができ、プロスタグランジン類のように局所血流改善効果を示す薬剤において高い治療効果を得ることができる。

上記プロスタグランジン類のイオントフォレーシスにおける治療において、持続的薬剤投与が好ましく、特に 3～7 日／週の投与が好ましい。また、対象となる疾患においては局所、特に四肢に潰瘍症状が現れることが多く、これらデバイスは患部周辺に適用することでより高い治療効果が得られる。本デバイス及び通電による適用にはバジャー病や閉塞性動脈硬化症等の慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍や安静時の疼痛改善、振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善、末梢循環機能、神経機能、運動機能等の諸障害の回復、進行性全身性硬化症や全身性エリテマトーデスにおける皮膚潰瘍等が挙げられる。

（実験例）

以下に実験例に基づいて本発明の比較例、実施例をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。実験例 1 においては、マトリックス型及び積層型デバイスにおけるプロスタグランジン E 1 の安定性について検討した。実験例 2 では、インビトロ皮膚透過試験においてプロスタグランジン E 1 のイオントフォレーシス定電流制御について検討した。実験例 3 においては、プロスタグランジン E 1 のイオントフォレーシスにおける通電時間の影響を薬物吸収性と末梢動脈閉塞症モデルに対する治療効果によって検討した。実験例 4 では、極性反転イオントフォレーシスにおける極性反転時間の影響を薬物吸収性から評価した。実験例 5 では、プロスタグランジン E 1 のイオントフォレーシスにおける至適投与方法について末梢動脈閉塞症モデルに対する治療効果により検討した。

(実験例 1)

比較例 1 はカルボキシビニルポリマーからなるマトリックス型デバイス用ゲル (1 w/w%カルボキシビニルポリマーに 10 N 水酸化ナトリウムを加えて pH 7 付近に調製し、プロスタグランジン E 1 250 μ g を添加し、図 1 の電極構造体に充填し、アルミ包装したもの)、実施例 1 はカルボキシビニルポリマー及び β -シクロデキストリンからなるマトリックス型デバイス用ゲル (1 w/w%カルボキシビニルポリマーに 10 N 水酸化ナトリウムを加えて調製し、ゲル 1 g 当たりプロスタグランジン E 1 250 μ g、 β -シクロデキストリン 100 mg 及び乳酸適量を添加し pH 4 付近とし、図 1 の電極構造体に充填し、アルミ包装したもの)、及び実施例 2 はセルロースアセテートを含むメンブレン中にプロスタグランジン E 1、 β -シクロデキストリン及びクエン酸を乾燥保持した積層型デバイス (約 5 cm² に打ち抜いた CMF 膜 (アドバンテック製) にプロスタグランジン E 1 250 μ g、 β -シクロデキストリン 2.5 mg 及びクエン酸 20 μ g を含浸・乾燥後、乾燥剤

オゾ 1 g（オゾ化学技研製）と共にアルミ包装したもの）をそれぞれ調製した。本実験例では、各実施例及び比較例におけるプロスタグランジン E 1 の安定性について検討するため、プロスタグランジン E 1 の含量を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

- 5 60℃、1日保存において、各イオントフォレーシス電極構造体におけるプロスタグランジン E 1 の安定化を比較した結果を表 1 に示す。安定化剤を添加していない比較例 1 では保存後約 2 % 以下の残存量にまで減少した。一方、マトリックス型デバイスにおける実施例 1 では安定化剤を添加することでプロスタグランジン E 1 の保存安定性は約 85 % まで向上した。さらに実施例 2 における積層型デバイスではプロスタグラ
10 ンジン E 1 の安定性が顕著に増大し、約 98 % の残存量であった。

表 1

実験例 1	デバイス構造体	残存率 (%)
比較例 1	マトリックス型デバイス	< 2 % (検出限界以下)
実施例 1	マトリックス型デバイス	約 85 %
実施例 2	積層型デバイス	約 98 %

15 (実験例 2)

- イオントフォレーシスの実験は横型セルを用い、ヘアレスマウス背部皮膚を隔膜として使用した。電極構造体は 0.2 w/w % 塩化ナトリウムを含有する 3 w/w % カンテンゲルを充填した積層型デバイス（電極は銀・塩化銀電極を使用）を用い、分離保持手段にはセルロースアセテ
20 ートを含むメンブレン（アドバンテック製、CMF 膜）を用いプロスタグランジン E 1・ α -シクロデキストリン包接化合物を 250 μ g 乾燥固定させ、使用時にゲルとメンブレンを接触させて使用した。また、実験は 32℃ に調整したエアバス中で行い、経時的にレセプター相中に移

行した薬物量を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。実施例 3、4、5 及び比較例 2 は第 1 電極構造体にプロスタグランジン E1・ α -シクロデキストリン包接化合物を含有し、各実施例では短絡スイッチによるパルス脱分極直流通電（周波数 50 kHz、デューティー 50 %）を 4 時間行い、比較例は非通電で 4 時間適用した。実施例 6、7 及び比較例 3 は第 1 電極構造体及び第 2 電極構造体（各電極は銀・塩化銀電極を使用）にプロスタグランジン E1・ α -シクロデキストリン包接化合物を含有し、実施例においては短絡スイッチによるパルス脱分極直流通電（周波数 50 kHz、デューティー 50 %）を極性反転 1 時間で行った。比較例では非通電で 4 時間適用した。各実施例及び比較例の詳細は表 2 に示す。

表 2

実験例 2	通電	定電流値 (mA / cm ²)	総通電または貼付時間	薬物含有電極	極性反転 時間
実施例 3	通電	0.01	4 時間	第 1 電極構造体	なし
実施例 4	通電	0.05	4 時間	第 1 電極構造体	なし
実施例 5	通電	0.10	4 時間	第 1 電極構造体	なし
実施例 6	通電	0.05	4 時間	第 1 電極構造体及び第 2 電極構造体	1 時間
実施例 7	通電	0.10	4 時間	第 1 電極構造体及び第 2 電極構造体	1 時間
比較例 2	非通電	0	4 時間	第 1 電極構造体	なし
比較例 3	非通電	0	4 時間	第 1 電極構造体及び第 2 電極構造体	なし

前記実施例および比較例で得られた結果を図 4 及び図 5 に示す。その

結果、実施例 3～5（一方向通電）または実施例 6 及び 7（両方向の極性反転型通電）のイオントフォレーシス群では通電の方向性には関係なく、電流依存的なプロスタグランジン E 1 の皮膚透過が確認された。一方、比較例 2 及び 3 の非通電群ではプロスタグランジン E 1 の皮膚透過は認められなかった。この結果より、何れの通電方法においてもプロスタグランジン E 1 の吸収コントロール手段として定電流制御は有効であることが示唆された。

（実験例 3）

実験例 3 ではプロスタグランジン E 1 のイオントフォレーシスにおける通電時間の影響について単回投与時の薬物吸収量及び連続投与時のウサギの末梢動脈閉塞症モデルに対する治療効果で検討した。単回投与時の薬物吸収量の検討は、日本白色種雄性ウサギ（体重 2.5－3.0 Kg）を用い、耳部皮膚をアニマルクリッパーで除毛した。各実施例及び比較例の電極構造体を貼付した後、各実施例に従って通電し、通電終了後にデバイス中に残存する薬物量を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。なお、薬物吸収量は初期含量から残存量を差し引いて算出した。

また、連続投与時の治療効果の評価は、日本白色種雄性ウサギ（体重 2.5－3.0 Kg）を用い、右耳の毛をアニマルクリッパーで除毛した。ラウリン酸ナトリウム（5 mg 5 w/v %エタノール含有等張リン酸緩衝液）を後耳介動脈より注入し、末梢動脈閉塞を誘発させた。各プロスタグランジン E 1 含有製剤を 1 日 1 回閉塞部周辺に適用した。病変の治療状態は表 3 の基準に従って 7 日後に肉眼的に観察した。

25

表 3

病変部位の治療効果

+++：正常な皮膚状態

- ++ : 耳の末梢部に変色を認める
 - +
 - ±
 -
-

5

単回投与時の薬物吸収量の検討は、実施例 8～12 及び比較例 4、5
で行い、また、連続投与時の治療効果の評価は、実施例 8、10 及び比
較例 4、5 で実施した。実施例 8、9 及び比較例 4 は第 1 電極構造体（電
極は銀・塩化銀電極を使用）にプロスタグランジン E₁・ α -シクロデ
10 キストリン包接化合物を含有し、実施例 8 及び 9 では短絡スイッチによ
るパルス脱分極直流通電（周波数 50 kHz、デューティー 50%）を
4 時間または 8 時間行い、比較例は非通電で 8 時間適用した。実施例 1
0、11、12 及び比較例 5 は第 1 電極構造体及び第 2 電極構造体（各
電極は銀・塩化銀電極を使用）にプロスタグランジン E₁・ α -シクロ
15 デキストリン包接化合物を含有し、各実施例では短絡スイッチによるパ
ルス脱分極直流通電（周波数 50 kHz、デューティー 50%）を極性
反転時間 1 時間で各々 4、8、12 時間の通電を行い、比較例は非通電
で 8 時間適用した。第 1 電極構造体または第 2 電極構造体製剤は 0.2
w/w% 塩化ナトリウムを含有する 3.0 w/w% カンテンゲルを充填
20 した積層型デバイス（各電極は銀・塩化銀電極を使用）を用い、分離保
持手段にはセルロースアセテートを含むメンブレン（アドバンテック製、
CMF 膜）を用いプロスタグランジン E₁・ α -シクロデキストリン包
接化合物を 250 μ g 乾燥固定させ、使用前にゲルとメンブレンを接触
させて使用した。各実施例及び比較例の詳細は表 4 に示す。

25

表 4

実験例 3	通電	定電流値 (mA / cm ²)	総通電または貼付時間	薬物含有デバイス	極性反転 時間
実施例 8	通電	0.10	4 時間	第 1 電極構造体	なし
実施例 9	通電	0.10	8 時間	第 1 電極構造体	なし
実施例 10	通電	0.10	4 時間	第 1 電極構造体及び第 2 電極構造体	1 時間
実施例 11	通電	0.10	8 時間	第 1 電極構造体及び第 2 電極構造体	1 時間
実施例 12	通電	0.10	12 時間	第 1 電極構造体及び第 2 電極構造体	1 時間
比較例 4	非通電	0	8 時間	第 1 電極構造体	なし
比較例 5	非通電	0	8 時間	第 1 電極構造体及び第 2 電極構造体	なし

前記実施例および比較例で得られた薬物吸収性に関する結果を表 5 に示す。一方通電の実施例 8、9 及び比較例 4 を比べると、非通電の比較例 4 より通電した実施例 9 において顕著に吸収量が増大し、かつ通電時間に応じて吸収量は増大した（薬物吸収量は 4 時間通電＜8 時間通電）。両方向の極性反転型通電の実施例 10、11、12 及び比較例 5 も一方通電群と同様に、非通電の比較例 5 より通電した実施例 10、11、12 において顕著に吸収量が増大し、かつ通電時間に応じて吸収量は増大した（薬物吸収量は 4 時間通電＝8 時間通電）。一方、第 1 電極構造体に薬剤を含有する実施例 9 においてはイオントフォレーシス通電中の電極消耗に起因すると思われる電圧上昇傾向が観察されたが、極性反転型通電においては通電中の電圧変化は認められなかった。また、各実施例においてイオントフォレーシス後の皮膚刺激は認められず、局所治療

方としての本通電方法の有効性が示唆された。

また、実施例 8、10 及び比較例 4、5 におけるウサギ動脈閉塞症モデルに対する治療効果を表 6 に示す。実施例 8 及び 10 において、病変の進行は非通電群の比較例 4 及び 5 と比べると著しく抑制され、高い治療効果が得られた。実施例 8 と 10 を比較すると、極性反転型通電において僅かに高い治療効果が認められた。局所におけるプロスタグランジン E₁ のイオントフォレーシスにおいて本デバイスの有効性が確認された。

10

表 5

実験例 3	総吸収量 (μg) / 投与量 (μg)	通電状態
実施例 8	59.2 / 250.0	変化なし
実施例 9	128.8 / 250.0	電圧上昇傾向
実施例 10	192.3 / 500.0	変化なし
実施例 11	262.1 / 500.0	変化なし
実施例 12	240.8 / 500.0	変化なし
比較例 4	20.7 / 250.0	通電なし
比較例 5	103.7 / 500.0	通電なし

表 6

実験例 3	治療効果	通電状態	皮膚刺激
実施例 8	+ ~ ++	変化なし	なし
実施例 10	++	変化なし	なし
比較例 4	-	通電なし	なし
比較例 5	-	通電なし	なし

(実験例 4)

- 実験例 4 ではプロスタグランジン E 1 の極性反転型イオントフォーレーションにおける極性反転時間の影響について単回投与時の薬物吸収量により検討した。単回投与時の薬物吸収量の検討は、日本白色種雄性ウサギ
- 5 (体重 2.5 - 3.0 Kg) を用い、耳部皮膚をアニマルクリッパーで除毛した。各実施例及び比較例の電極構造体を貼付した後、各実施例に従って通電し、通電終了後にデバイス中に残存する薬物量を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。なお、薬物吸収量は初期含量から残存量を差し引いて算出した。
- 10 実施例 13 ~ 15 は第 1 電極構造体及び第 2 電極構造体 (各電極は銀・塩化銀電極を使用) にプロスタグランジン E 1・ α -シクロデキストリン包接化合物を含有し、各実施例では短絡スイッチによるパルス脱分極直流通電 (周波数 50 kHz、デューティー 50%) を 4 時間適用し、極性反転時間は 1 分 ~ 2 時間で行った。比較例 6 は極性反転を行わ
- 15 ずに 4 時間通電した。第 1 電極構造体または第 2 電極構造体は 0.2 w/w% 塩化ナトリウムを含有する 3.0 w/w% カンテンゲルを充填した積層型デバイス (各電極は銀及び塩化銀を含むプリント型電極を使用) を用い、分離保持手段にはセルロースアセテートを含むメンブレン (アドバンテック製、CMF 膜) を用いプロスタグランジン E 1・ α -シクロデキストリン包接化合物を 250 μ g 乾燥固定させ、使用時にゲルと
- 20 メンブレンを接触させて使用した。各実施例及び比較例の詳細は表 7 に示す。

表 7

実験例 4	通電	定電流値 (mA / cm ²)	総通電また は貼付時間	薬物含有デバイス	極性反転 時間
実施例 1 3	通電	0.05	4 時間	第 1 電極構造体及 び第 2 電極構造体	1 分
実施例 1 4	通電	0.05	4 時間	第 1 電極構造体及 び第 2 電極構造体	1 時間
実施例 1 5	通電	0.05	4 時間	第 1 電極構造体及 び第 2 電極構造体	2 時間
比較例 6	通電	0.05	4 時間	第 1 電極構造体及 び第 2 電極構造体	なし

本実験例の実施例および比較例で得られた結果を表 8 に示す。本実験例では実用性を考慮して電極としてプリント型電極を使用した。その結果、実施例 1 3 ～ 1 5 の極性反転時間 1 分～2 時間におけるイオントフォレーシスでは非通電の比較例 6 と比べて顕著に高い吸収性を示した。一方、実施例 1 3 及び 1 4 の通電中の電圧上昇は観察されなかったが、反転間隔が長い実施例 1 5 では通電中の電圧上昇傾向が認められた。また、比較例 6 に示す極性反転時間 4 時間ではイオントフォレーシス適用中に電極消耗に起因する電圧上昇後に、絶縁状態となった。これは、プリント型電極を使用したために、銀・塩化銀箔電極とは異なり電圧上昇を示す時間が短くなったものと思われる。

表 8

実験例 4	総吸収量 (μg) / 投与量 (μg)	通電状態
実施例 1 3	65.5 / 500.0	変化なし
実施例 1 4	97.0 / 500.0	変化なし
実施例 1 5	41.7 / 500.0	電圧上昇傾向
比較例 6	4.6 / 500.0	電圧上昇後に絶縁状態

(実験例 5)

実験例 5 ではプロスタグランジン E 1 のイオントフォレーシスにおける至適投与方法について動脈閉塞症モデルを用いた治療効果により評価した。実験方法は実験例 3 と同様に行い、イオントフォレーシスによる薬物投与（例えば、投与回数や投与部位など）は表 9 に示すように各実施例及び比較例に従って実施した。実施例 1 6、1 7 及び比較例 7、9 は第 1 電極構造体（電極は銀・塩化銀電極を使用）にプロスタグランジン E 1・ α -シクロデキストリン包接化合物を含有し、実施例 1 6 及び 1 7 では短絡スイッチによるパルス脱分極直流通電（周波数 50 kHz、デューティー 50%）を 4 時間行い、比較例は非通電で 4 時間適用した。実施例 1 8、1 9 及び比較例 8 は第 1 電極構造体及び第 2 電極構造体（各電極は銀・塩化銀電極を使用）にプロスタグランジン E 1・ α -シクロデキストリン包接化合物を含有し、各実施例では短絡スイッチによるパルス脱分極直流通電（周波数 50 kHz、デューティー 50%）を極性反転時間 1 時間で 4 時間の通電を行い、比較例は非通電で 4 時間適用した。第 1 電極構造体または第 2 電極構造体製剤は 0.2 w/w% 塩化ナトリウムを含有する 3.0 w/w% カンテンゲルを充填した積層型デバイス（各電極は銀・塩化銀電極を使用）を用い、分離保持手段にはゼルロースアセテートを含むメンブレン（アドバンテック製、CMF 膜）を用いプロスタグランジン E 1・ α -シクロデキストリン包接化合物を 2

50 μ g 乾燥固定させ、使用前にゲルとメンブレンを接触させて使用した。

日本白色種雄性ウサギ（体重2.5-3.0Kg）を用い、右耳の毛をアニマルクリッパーで除毛した。ラウリン酸ナトリウム（5mg 5% エタノール含有等張リン酸緩衝液）を後耳介動脈より注入し、末梢動脈閉塞を誘発させた。各プロスタグランジンE₁含有製剤を実施例16及び18は週3回、実施例17及び19は週7回、比較例7及び8は週1回閉塞部周辺に適用した。また、比較例9はラウリン酸ナトリウム投与部位とは逆の耳に週7回投与した。病変の治療状態は表3の基準に従って7日後に肉眼的に観察した。

表 9

実験例 5	定電流値 (mA/cm ²)	総通電 時間	薬物含有 デバイス	投与回数	投与部位
実施例 16	0.10	4時間	第1電極構造体	3日/週	患部周辺
実施例 17	0.10	4時間	第1電極構造体	7日/週	患部周辺
実施例 18	0.10	4時間	第1電極構造体及び第2電極構造体	3日/週	患部周辺
実施例 19	0.10	4時間	第1電極構造体及び第2電極構造体	7日/週	患部周辺
比較例 7	0.10	4時間	第1電極構造体	1日/週	患部周辺
比較例 8	0.10	4時間	第1電極構造体及び第2電極構造体	1日/週	患部周辺
比較例 9	0.10	4時間	第1電極構造体	7日/週	反対側

前記実施例および比較例で得られた結果を表10に示す。その結果、
15 実施例16、17及び比較例7、実施例18、19及び比較例8は投与

回数（週 1 日＜週 3 日≤週 7 日）に応じて治療効果を示した。また、実施例 1 6 及び 1 7（一方向通電）または実施例 1 8 及び 1 9（両方向の極性反転型通電）のイオントフォレーシス群を比較すると、極性反転型通電において治療効果がよくなる傾向が観察された。特に、比較例 7 及び 8 のように週 1 回の投与では十分な治療効果は得られなかった。一方、比較例 9 のように患部以外に適用した場合、すなわち全身的な治療効果はほとんど観察されなかった。

表 1 0

実験例 5	治療効果	皮膚刺激
実施例 1 6	±	なし
実施例 1 7	+～++	なし
実施例 1 8	±～+	なし
実施例 1 9	++	なし
比較例 7	—	なし
比較例 8	—	なし
比較例 9	—	なし

10

産業上の利用可能性

本発明に係るイオントフォレーシスデバイスによれば、局所において治療効果を発現するプロスタグランジン類を用い、さらに化学的にまたはデバイス中に安定化手段を組み込むことにより保存時の薬物安定性に優れ、微量の薬剤添加量でも効率的かつ持続的吸収が得られるシステムを可能とする。また、定電流手段と極性反転手段を組み合わせることにより通電性が長時間にわたって保持され、薬物を高い生物学的利用効率で再現性よく経皮的に投与できる。また、局所治療法としても定電流・極性反転手段は治療面積を増加することができ局所において高い治療効

15

果を得ることができる。さらに本発明のデバイスは、注射剤や経口剤による治療が困難な慢性動脈閉塞症（バージャー病、閉塞性動脈硬化症）、振動病、進行性全身性硬化症、全身性エリテマトーデスなどの患者に局所より高い効率で薬物を適用可能なことから治療上極めて有用である。

請 求 の 範 囲

1. プロスタグランジン類を皮膚または粘膜から投与するイオントフォレーシスデバイスであって、
 - 5 (a) プロスタグランジン類を含有する第1電極構造体；
 - (b) 第2電極構造体；
 - (c) 第1電極構造体及び第2電極構造体間に電氣的に接続され、かつ定電流供給手段を設けた電源装置；を備え、前記第1電極構造体が保存時のプロスタグランジン類の加水分解を抑制するための安定化手段を含むことを特徴とするイオントフォレーシスデバイス。
10
2. プロスタグランジン類を皮膚または粘膜から投与するイオントフォレーシスデバイスであって、
 - (a) プロスタグランジン類を含有する第1電極構造体；
 - 15 (b) プロスタグランジン類を含有する第2電極構造体；
 - (c) 第1電極構造体及び第2電極構造体間に電氣的に接続され、かつ定電流供給手段及び極性反転手段を設けた電源装置；を備え、前記第1電極構造体及び第2電極構造体が保存時のプロスタグランジン類の加水分解を抑制するための安定化手段を含むことを特徴とするイオントフォレーシスデバイス。
20
3. 上記安定化手段が、プロスタグランジン類を乾燥状態で保持する薬物保持体からなることを特徴とする請求の範囲第1項または第2項記載のイオントフォレーシスデバイス。
4. 上記安定化手段に、プロスタグランジン類を化学的に安定化する安定化剤または溶解促進剤を添加することを特徴とする請求の範囲第3項
25 記載のイオントフォレーシスデバイス。
5. 上記プロスタグランジン類に、薬剤輸送を促進するための界面活性

剤類および水溶性シクロデキストリン類の少なくとも1つを添加したことを特徴とする請求の範囲第1項または第2項記載のイオントフォレーシスデバイス。

5 6. 請求の範囲第1項または第2項記載のイオントフォレーシスデバイスを構成する第1電極構造体及び第2電極構造体間に0.1から200kHzのパルス直流電圧を印加して通電することを特徴とするイオントフォレーシスデバイス通電方法。

10 7. 請求の範囲第1項記載のイオントフォレーシスデバイスの電源装置が直流、パルス直流またはパルス脱分極直流を、総通電時間が1時間から24時間の範囲で持続的通電を行うことを特徴とするイオントフォレーシス通電方法。

15 8. 請求の範囲第2項記載のイオントフォレーシスデバイスの電源装置が直流、パルス直流またはパルス脱分極直流を、総通電時間が1時間から48時間の範囲でかつ極性反転時間が4時間未満の持続的通電を行うことを特徴とするイオントフォレーシス通電方法。

9. 上記持続的通電を3～7日/週の範囲で行うことを特徴とする請求の範囲第7項または第8項記載のイオントフォレーシス通電方法。

図 1

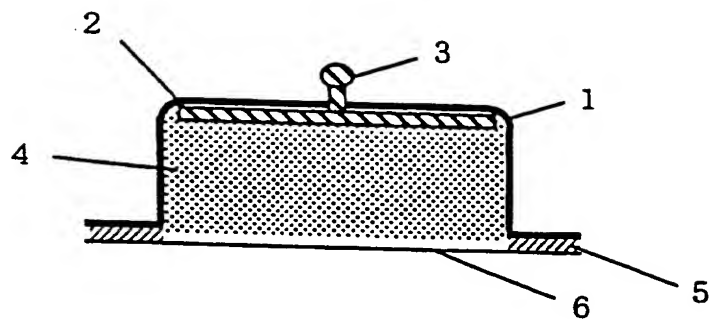


図 2

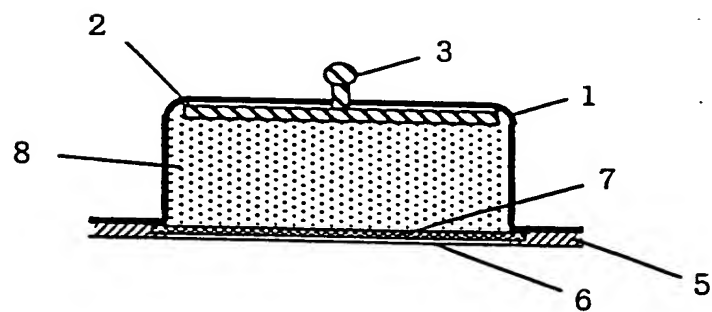


図 3

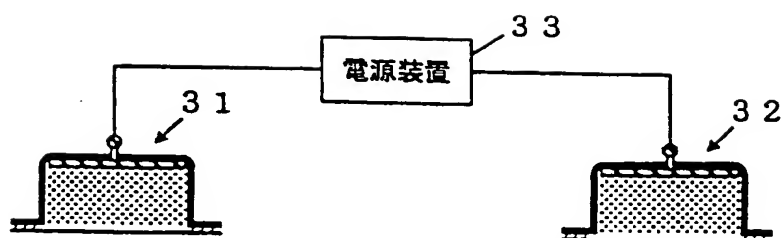


圖 4

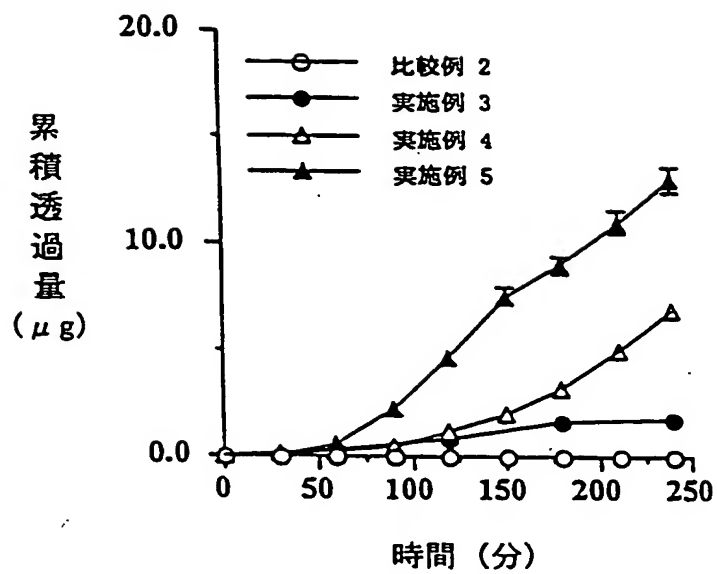
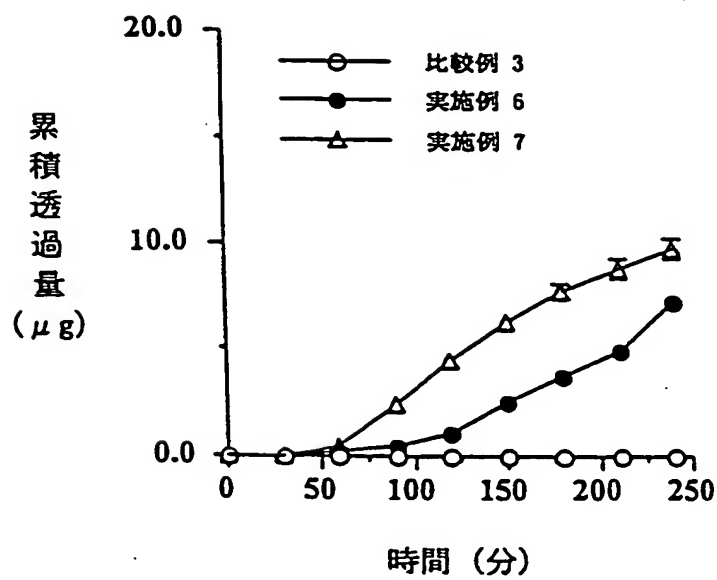


圖 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02234

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ A61N1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁷ A61N1/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2000
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2000 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 9-235230, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 09 September, 1997 (09.09.97), Full text (Family: none)	1, 4 1-5
Y	JP, 10-192420, A (NITTO DENKO CORPORATION), 28 July, 1998 (28.07.98), Full text; Fig. 1 (Family: none)	2
Y	JP, 8-229140, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 10 September, 1996 (10.09.96), Claim 1; Fig. 2 (Family: none)	3
Y	EP, 732122, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 18 September, 1996 (18.09.96), Full text & JP, 8-317996, A & US, 5837281, A	5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 June, 2000 (27.06.00)

Date of mailing of the international search report
11 July, 2000 (11.07.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02234

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6-9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claims 6-9 relates to a method for treatment of the human body by therapy or surgery, which does not require an international search report by the International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2) (a) (i) and Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/02234

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁷ A61N1/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁷ A61N1/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年

日本国公開実用新案公報 1971-2000年

日本国登録実用新案公報 1994-2000年

日本国実用新案登録公報 1996-2000年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 9-235230, A (久光製薬株式会社) 9. 9月. 1997 (09. 09. 97) 全文 (ファミリーなし)	1, 4 1-5
Y	J P, 10-192420, A (日東電工株式会社) 28. 7月. 1998 (28. 07. 98) 全文、第1図 (ファミリーなし)	2
Y	J P, 8-229140, A (久光製薬株式会社) 10. 9月. 1996 (10. 09. 96)	3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 06. 00

国際調査報告の発送日

11.07.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中田 誠二郎



3E 9252

電話番号 03-3581-1101 内線 3344

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	特許請求の範囲請求項1、第2図 (ファミリーなし) EP, 732122, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 18. 9月. 1996 (18. 09. 96) 全文 & JP, 8-317996, A & US, 5837281, A	5

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6-9 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 6-9 は、手術又は治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。